

# Plastyczność



W biegu życia nasz mózg stale się zmienia. Tę zdolność mózgu do zmieniania się nazywamy plastycznością – przez analogię z modelem z plasteliny, którego wewnętrzne części składowe mogą stale zmieniać kształt. Nie mózg jako całość, ale jego pojedyncze neurony mogą być modyfikowane z różnych powodów – w czasie rozwoju, gdy jesteśmy młodzi, w odpowiedzi na uszkodzenia mózgu, oraz w czasie uczenia się. Istnieją różne mechanizmy plastyczności, z których najważniejszym jest plastyczność synaptyczna – sposób, w jaki neurony zmieniają swą zdolność do wzajemnego porozumiewania się.

## Kształtowanie przyszłości

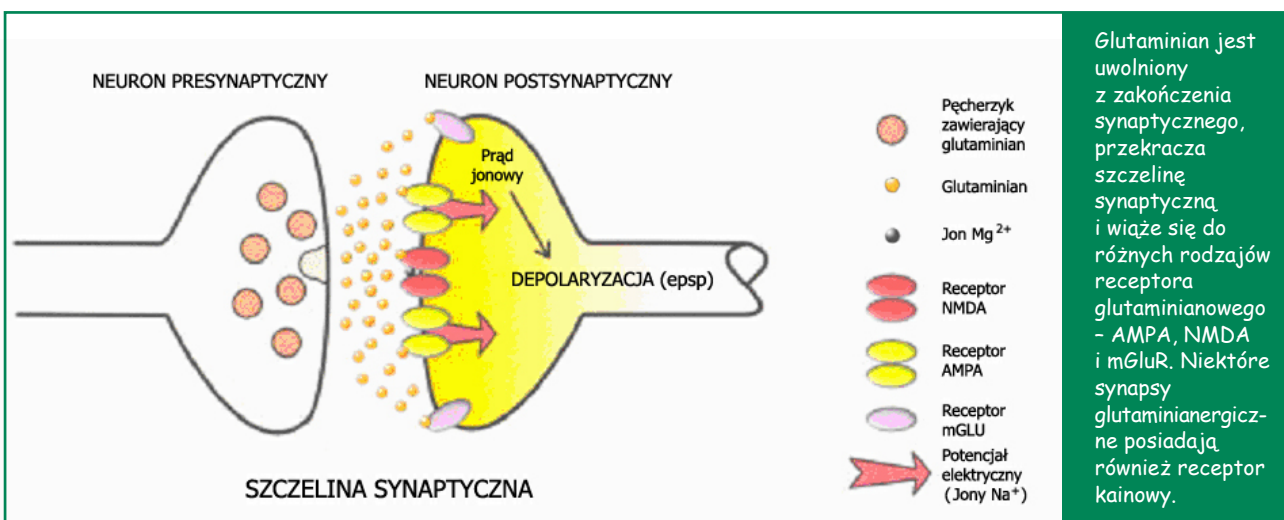
Jak to widzieliśmy w poprzednim rozdziale, połączenia między neuronami we wczesnych okresach życia wymagają precyzyjnego dostrojenia. Gdy oddziałujemy z naszym środowiskiem połączenia synaptyczne zaczynają się zmieniać – nowe połączenia się tworzą, użyteczne wzmacniają, rzadko używane ulegają osłabieniu lub nawet tracone są na dobre. Synapsy aktywne i te, które aktywnie się zmieniają są utrzymywane, a pozostałe są wycinane. To w wyniku zasady: używaj lub strać kształtujemy naszą przyszłość.

Transmisja synaptyczna obejmuje uwolnienie neuroprzekaznika chemicznego, który wówczas aktywuje swoiste molekuly białkowe zwane receptorami. Normalna odpowiedź elektryczna na uwolnienie neurotransmitera jest miarą siły synaptycznej. Może się ona zmieniać a zmiana ta może trwać sekundy, minuty, a może nawet utrzymać się przez całe życie. Neurobiolodzy są szczególnie zainteresowani długotrwałymi zmianami siły synaptycznej, które mogą być wywołane krótkimi okresami aktywności neuronalnej, zwłaszcza dwoma procesami, zwanymi długotrwałym wzmocnieniem (LTP), które zwiększa siłę synaptyczną, i długotrwałym hamowaniem (LTD), które ją osłabia.

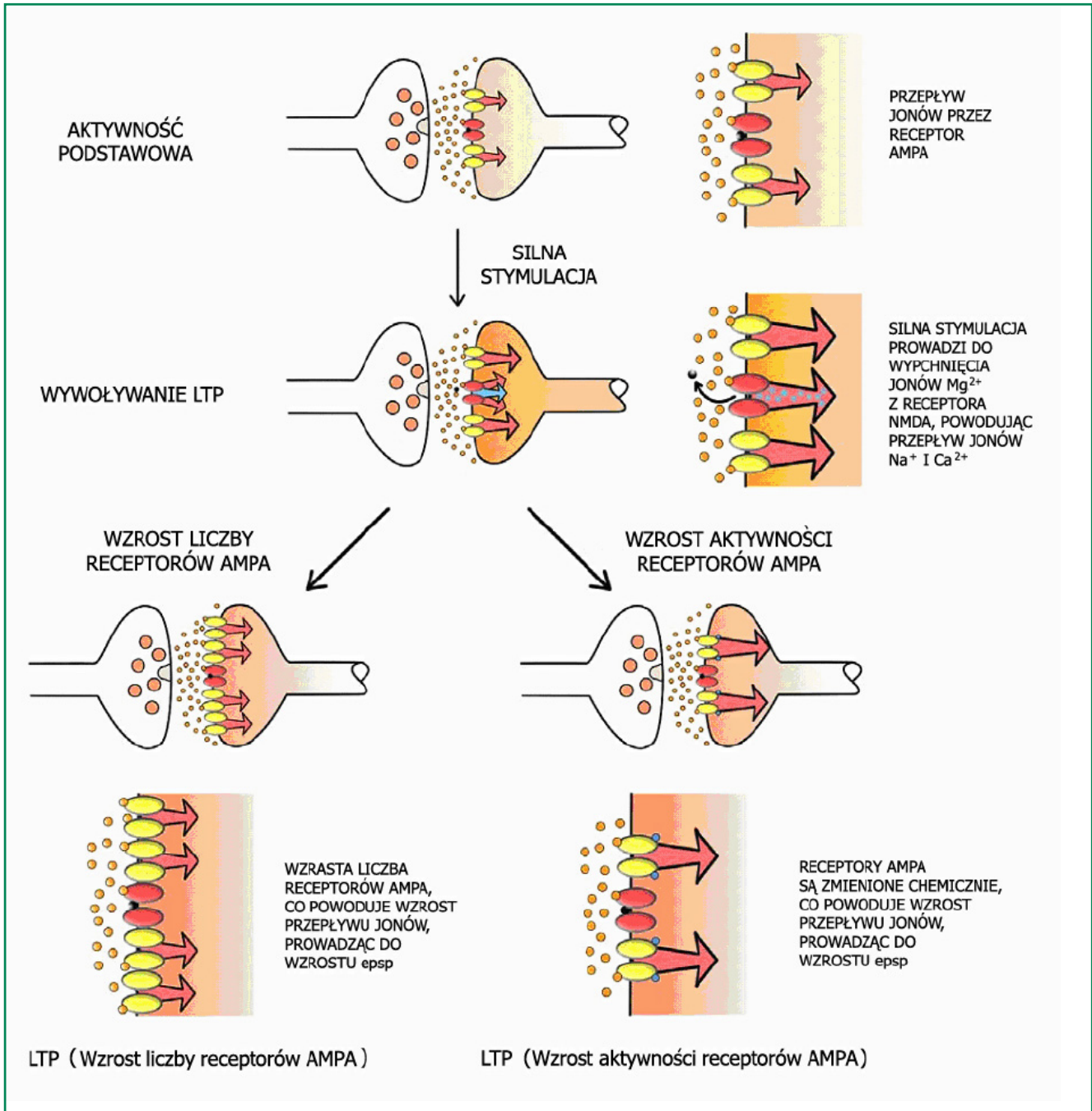
## Glutaminian – jak to działa?

Glutaminian jest pospolitym aminokwasem używanym przez ciało do budowy białek. Mogłeś się z nim spotkać jako przyprawą wzmacniającą smak, zwana glutaminianem monosodowym. Jest to neuroprzekaznik działający w większości plastycznych synaps naszego mózgu – tych, w których rozwija się LTP i LTD. Receptory glutaminianowe, położone głównie na odbierającej stronie synapsy, występują w czterech formach: trzy są receptorami jonotropowymi, nazwanymi AMPA, NMDA i kainowymi, zaś typ czwarty jest metabotropowy i nazwany mGluR. Choć wszystkie typy receptora glutaminianowego reagują na ten sam neurotransmiter, wykonują one bardzo różne funkcje. Jonotropowe receptory glutaminianowe używają swoich kanałów jonowych do generowania pobudzających potencjałów postsynaptycznych (epsp), podczas gdy glutaminianowe receptory metabotropowe, podobnie jak neuromodulatory opisane wcześniej (patrz Rozdział 3) modulują wielkość i naturę tych odpowiedzi. Wszystkie typy są ważne dla plastyczności synaptycznej, ale najwięcej wiemy o receptorach AMPA i NMDA i uważane są one najczęściej za molekuly pamięci. Większość naszej wiedzy na ten temat zdobyto w wyniku pionierskich prac poświęconych odkrywaniu nowych leków, mających modyfikować aktywność tych receptorów (patrz ryc. na następnej stronie).

Receptory AMPA działają najszybciej. Kiedy glutaminian wiąże się do nich, otwierają one szybko swój kanał jonowy, aby wywołać przejściowy postsynaptyczny potencjał pobudzający (epsp, jak to opisano w Rozdziale 3). Glutaminian pozostaje połączony z receptorami AMPA przez ułamek sekundy, a gdy się odłącza i zostanie usunięty z synapsy kanał jonowy się zamyka, a potencjał elektryczny powraca do stanu spoczynkowego. Tak dzieje się, gdy neurony w mózgu przesyłają do siebie informacje szybko.



Glutaminian jest uwolniony z zakończenia synaptycznego, przekracza szczelinę synaptyczną i wiąże się do różnych rodzajów receptora glutaminianowego – AMPA, NMDA i mGluR. Niektóre synapsy glutaminianergiczne posiadają również receptor kainowy.



Receptory NMDA (czerwone) są maszyną molekularną do uczenia się. Przekaznik jest uwalniany tak w stanie aktywności podstawowej, jak i przy indukowaniu LTP (górną, po lewej). Miejsce, w którym jon magnezowy (małe czarne kółka, góra po prawej) blokuje kanał wapniowy znajduje się wewnątrz błony komórkowej. Magnez jest zeń wypchnięty przez nasiloną depolaryzację (następny rysunek poniżej). Dzieje się tak, kiedy neuron musi zmienić siłę swojego połączenia z innymi neuronami. LTP może się przejawiać bądź jako zwiększenie liczby receptorów AMPA (żółte receptory, dół na lewo), bądź jako zwiększenie efektywności receptorów AMPA (dół, po prawej).

## NMDA - molekularne maszyny wyzwalania plastyczności

Glutaminian wiąże się również do receptorów NMDA na neuronie postsynaptycznym. Receptory te są maszynami molekularnymi decydującymi o wyzwoleniu plastyczności synaptycznej. Gdy synapsa jest aktywowana powoli, rola receptorów NMDA jest niewielka albo żadna. Dzieje się tak dlatego, że jak tylko kanały jonowe receptorów NMDA otworzą się, zostają one zatkane przez inny jon obecny w synapsie, jon magnezowy. Jednakże kiedy synapsy są aktywowane przez wiele pulsów następujących szybko po sobie i przenoszonych przez wiele doprowadzeń pobudzających neuron, receptor NMDA natychmiast wyczuwa to pobudzenie.

Ta większa aktywność synaptyczna powoduje dużą depolaryzację, co wypędza jon magnezowy z kanału receptora NMDA w procesie odpychania elektrycznego. Receptory NMDA są wówczas natychmiast zdolne do uczestnictwa w komunikacji synaptycznej. Czynią to na dwa sposoby: po pierwsze, tak jak receptory AMPA, przewodzą jony sodowe i potasowe, co nasila depolaryzację, po drugie pozwalają jonom wapniowym wejść do neuronu. Innymi słowy, receptory NMDA wyczuwają silną aktywność neuronalną i wysyłają do neuronu sygnał w postaci fali jonów wapniowych. Ten napływ jonów wapniowych jest również krótki, trwający nie więcej niż około sekundy, w czasie kiedy glutaminian jest związany z receptorem NMDA. Jednakże wapń jest kluczowym jonom, sygnalizującym neuronowi, że receptor NMDA został pobudzony.



Aparat używany dla monitorowania potencjałów elektrycznych pojawiających się na synapsach

Po wejściu do neuronu jon wapniowy wiąże się do białek znajdujących się tuż przy synapsach w których aktywowany był receptor NMDA. Wiele z tych białek jest fizycznie związanych z receptorami NMDA tworząc maszynę molekularną. Niektóre z nich są enzymami aktywowanymi przez wapń, co prowadzi do chemicznej modyfikacji innych białek wewnątrz synapsy lub w jej sąsiedztwie. Te modyfikacje chemiczne są pierwszymi stadiami tworzenia się pamięci.

## Receptory AMPA: nasze maszyny molekularne do przechowywania pamięci.

Jeżeli aktywacja receptorów NMDA wyzwala zmiany plastyczne w łączności neuronalnej, jak wyraża się zmiana w sile powiązania? Może to być uwalnianie większych ilości neuroprzekaźnika. To może się zdarzyć, ale jesteśmy prawie pewni, że jeden z mechanizmów angażuje receptory AMPA w postsynaptycznej części synapsy. Może to być zrealizowane na wiele sposobów. Jednym może być umożliwienie receptorom AMPA pracy bardziej wydajnej, przepuszczania więcej prądu w czasie aktywacji. Druga możliwość to umieszczenie większej liczby receptorów AMPA w synapsie. W obu przypadkach prowadzi to do większych epsz - do zjawiska LTP. Przeciwnie zmiany - redukcja wydajności lub liczby receptorów AMPA prowadzi do LTD. Piękno mechanizmu indukowania LTP lub LTD tkwi w jego elegancji i względnej prostocie - wszystko to może zachodzić w pojedynczym kolcu dendrytycznym i dzięki temu zmieniać siłę synaptyczną w sposób bardzo zlokalizowany. To jest materia, z której aktualnie mogą być stworzone wspomnienia - problem, do którego powrócimy w następnym Rozdziale 11.

## Ćwiczenie mózgu

Zmiany funkcjonowania receptorów AMPA nie są jeszcze całą historią. Kiedy wspomnienia stają się trwalsze w mózgu zachodzą zmiany strukturalne. Synapsy z wmontowaną większą liczbą receptorów AMPA w wyniku LTP zmieniają swój kształt i mogą powiększać wymiary, albo nowe synapsy mogą pączkować z dendrytów tak, że praca jednej synapsy jest teraz wykonywana przez dwie. I odwrotnie - synapsy, które tracą receptory AMPA w wyniku indukcji LTD mogą więdnąć i umierać. Fizyczna istota naszych mózgow zmienia się w odpowiedzi na aktywność mózgu. Mózgi lubią ćwiczenia - ćwiczenia umysłowe oczywiście. Tak, jak nasze mięśnie stają się silniejsze, gdy uprawiamy ćwiczenia fizyczne, tak obecnie wydaje się, że nasze połączenia synaptyczne stają się liczniejsze i lepiej zorganizowane, gdy je intensywnie używamy.

## Myśl ponad pamięcią

To, jak dobrze się uczymy, zależy w dużej mierze od naszego stanu emocjonalnego - mamy tendencję do pamiętania zdarzeń związanych z wypadkami szczególnie radosnymi, smutnymi lub bolesnymi. Uczymy się też lepiej, kiedy uważamy! Te stany umysłowe są związane z uwalnianiem neuroprzekaźników, takich jak acetylocholina (w czasie podniesionej uwagi), dopamina, noradrenalina i hormony sterydowe, takie jak kortyzol (w czasie przeżywania nowości, stresu i niepokoju). Modulatory mają różnorodne działania na neurony, wiele z nich działa poprzez zmienianie funkcjonowania receptorów NMDA. Inne ich działania to aktywacja genów swoiście związanych z uczeniem. Białka kodowane przez te geny pomagają stabilizować LTP i przedłużyć jego trwanie.

## Wewnętrzny lekarz

Plastyczność synaptyczna odgrywa jeszcze jedną niezwykle istotną funkcję w naszych mózgow - pomaga mózgowi wyzdrowieć po uszkodzeniu. Dla przykładu, jeżeli neurony kontrolujące pewne określone ruchy ulegają zniszczeniu, tak jak to się dzieje po wylewie lub poważnych uszkodzeniach głowy, nie wszystko konieczne ulega zniszczeniu. W większości przypadków nerwy nie odrastają. Zamiast tego inne neurony się adaptują i mogą czasem podjąć podobne role funkcjonalne, jakie wykonywały neurony utracone, tworząc inne, ale podobne sieci. Jest to proces przeuczania się, który podkreśla pewne ozdrowieńcze możliwości mózgu.

**Jeffery Watkins**

Chemik farmaceutyczny, który przeobraził badania nad pobudzającymi aminokwasami odkrywając związki takie, jak AP5 (poniżej), działające na swoiste receptory glutaminianowe

